

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1932

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT DE MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Gaston GERMON

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

né le 26 Avril 1905, à TUNIS (Tunisie)

TRAVAIL DU SERVICE DU DOCTEUR LAEDERICH

Intoxication Mortelle par l'Apiol

(Etude Clinique et Pathogénique)

Président : Monsieur CARNOT, professeur

PARIS
LIBRAIRIE M. IAC

ÉDITEUR

26, Rue Monsieur-le-Prince, 26

—
1932

INTOXICATION MORTELLE PAR L'APIOL

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1932

THÈSE

N° _____

POUR LE

DOCTORAT DE MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Gaston GERMON

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

né le 26 Avril 1905, à TUNIS (Tunisie)

TRAVAIL DU SERVICE DU DOCTEUR LAEDERICH

Intoxication Mortelle par l'Apiol

(Etude Clinique et Pathogénique)

Président : Monsieur LAIGNEL-LAVASTINE, professeur

PARIS

LIBRAIRIE M. LAC

ÉDITEUR

26, Rue Monsieur-le-Prince, 26

—
1932

Doyen

BALTHAZARD.

I. — Professeurs

MM.

Anatomie
 Anatomie médico-chirurgicale et Chirurgie expérimentale
 Physiologie
 Physique médicale
 Chimie médicale
 Bactériologie
 Parasitologie et Histoire naturelle médicale ..
 Pathologie et Thérapeutique générales
 Pathologie médicale
 Pathologie chirurgicale
 Anatomie pathologique
 Histologie
 Pharmacologie et matière médicale
 Thérapeutique
 Hygiène et médecine préventive
 Médecine légale
 Histoire de la médecine et de la chirurgie

ROUVIERE.
 GREGOIRE.
 BINET.
 STROHL.
 DESGREZ.
 LEMIERRE.
 BRUMPT.
 BAUDOIN.
 CLERC.
 LENORMANT.
 ROUSSY.
 CHAMPY
 TIFFENEAU.
 LOEPER.
 TANON.
 BALTHAZARD.
 LAIGNEL.

LAVASTINE

Pathologie expérimentale et comparée
 Hydrologie et thérapeutique et climatologie

FIESSINGER.
 Maur. VILLARET.

Clinique médicale

{ CARNOT.
 BEZANÇON.
 ACHARD.

Hygiène et clinique de la première enfance
 Clinique des maladies des enfants
 Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale ..
 Clinique des maladies cutanées et syphilitiques
 Clinique des maladies du système nerveux
 Clinique des maladies infectieuses

{ Marcel LABBE.
 LEREBOULLET.
 NOBECOURT.
 H. CLAUDE.
 GOUGEROT.
 GUILLAIN.
 TEISSIER.

Clinique chirurgicale

{ DELBET.
 CUNEO.
 LEJARS.
 GOSSET.
 TERRIEN.
 LEGUEU.

Clinique ophtalmologique
 Clinique urologique

{ COUVELAIRE.
 BRINDEAU.
 JEANNIN.

Clinique d'accouchements

Clinique gynécologique
 Clinique chirurgicale infantile et orthopédie
 Clinique thérapeutique médicale
 Clinique oto-rhino-laryngologique
 Clinique thérapeutique chirurgicale
 Clinique propédeutique
 Clinique de la Tuberculose
 Professeur sans chaire

{ J.-L. FAURE.
 OMBREDANNE.
 RATHERY.
 LEMAITRE.
 Pierre DUVAL.
 Léon BERNARD.
 SERGENT.
 MAUCLAIRE.
 MULON.

II. — Agrégés en exercice

MM.

ALAJOUANINE. Neurologie et Psychi-
 trie.
 AUBERTIN .. Pathologie médicale.
 BENARD Henri Pathologie médicale.
 BROcq Pathologie chirurgicale.
 BRULE Pathologie médicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CADENAT Pathologie chirurgicale.

MM.

CATHALA Pathologie médicale.
 CHABROL Pathologie médicale.
 CHAILLEY-
 BERT. Physiologie.
 CHEVALLIER . Pathologie médicale.
 DOGNON Physique.
 DONZELOT .. Pathologie médicale.

MM.	
ECALLE	Obstétrique.
FEY	Urologie.
GASTINEL' ..	Bactériologie.
GATELLIER ..	Pathologie chirurgicale.
De GAUDART	
d'ALLAINES	Pathologie chirurgicale.
GIROUD	Histologie.
HARVIER	Pathologie médicale.
MAZARD	Pharmacologie.
HOVELACQUE ..	Anatomie.
HUGUENIN	Anatomie pathologique.
HUTINEL	Pathologie médicale.
JOANNON	Chimie biologique.
LABBE Henri ..	Hygiène.
LAROCHE Guy ..	Pathologie médicale.
LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
LEVY-VALENSI	Neuro-psychiatrie.
LIAN	Pathologie médicale.
MILLOT	Histologie.

MM.	
MONDOR	Pathologie chirurgicale.
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET	Pathologie chirurgicale.
MOURE	Pathologie chirurgicale.
ÖBERLING	Anatomie pathologique.
OLIVIER	Anatomie.
PIEDELIEVRE ..	Médecine légale.
PORTES	Obstétrique.
QUENU	Pathologie chirurgicale.
RICHET, Fils ..	Physiologie.
SANNIE	Chimie biologique.
SEZARY	Dermatologie et syphi- tigraphie.
VALLERY-RADOT	Pathologie médicale.
(Pasteur) ..	
VAUDESCAL ..	Obstétrique.
VELTER	Ophthalmologie.
VERNE	Histologie.
VIGNES	Obstétrique.

III. — Agrégés rappelés à l'exercice pour le service des examens

MM.	
GUENIOT	Obstétrique.
LEQUEUX	Obstétrique.
LEROUX	Anatomie pathologique.

MM.	
NEVEU-	
LEMAIRE	Parasitologie.
RETTERER ...	Histologie.
ZIMMERN	Physique.

IV. — Agrégés chargés de cours de clinique annexe à titre permanent

MM.	
ABRAMI	Clinique médicale.
CHIRAY	Clinique médicale.
DEBRE	Clinique médicale.
DUVOIR	Clinique médicale.
BASSET	Clinique chirurgicale.
CHEVASSU ...	Clinique chirurgicale.
HEITZ-BOYER.	Clinique chirurgicale.

MM.	
MATHIEU	Clinique chirurgicale.
MOCQUOT	Clinique chirurgicale.
PROUST	Clinique chirurgicale.
SCHWARTZ	Clinique chirurgicale.
LEVY-SOLAL ..	Clinique chirurgicale.
LE LORIER ..	Clinique obstétricale.
METZGER	

V. — Chargés de cours

MM.	
MAUCLAIRE, professeur sans chaire	} Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY	
CHAILLEY-BERT, Agrégé	Stomatologie.
LEDOUX-LEBARD	Education physique.
WEILL-HALLE	Radiologie clinique.
	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA FAMILLE

A MES AMIS

A MON AMI LE DOCTEUR MAMOU

A NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR CARNOT

*Professeur de Clinique Médicale
à la Faculté de Médecine de Paris
Membre de l'Académie de Médecine
Officier de la Légion d'Honneur*

Qui nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de cette thèse.

Nous le prions d'agréer nos remer-
ciements et l'hommage de notre res-
pectueuse gratitude.

A MONSIEUR LE DOCTEUR LAEDERICH
Médecin des Hôpitaux

Qui a bien voulu nous fournir les
éléments de notre thèse, et nous aider
de ses précieux conseils.

Hommage respectueux.

A NOS MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

MONSIEUR LE PROFESSEUR GIBERT (*in memoriam*)
MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ CHABROL
MONSIEUR LE PROFESSEUR DUVAL
MONSIEUR LE DOCTEUR DUJARIER (*in memoriam*)
MONSIEUR LE PROFESSEUR VAQUEZ
MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ DONZELOT
MONSIEUR LE DOCTEUR MOUQUIN
MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ METZGER
MONSIEUR LE PROFESSEUR TEISSIER (*in memoriam*)
MONSIEUR LE DOCTEUR CATHALA

INTOXICATION MORTELLE PAR L'APIOL

Introduction

Nous venons d'observer dans le service de notre maître M. le Docteur Laederich un cas d'intoxication mortelle par l'apiol, survenue chez une femme de 30 ans. Ce cas est extrêmement intéressant à divers points de vue.

1° Il met en garde contre les dangers de l'apiol, substance considérée trop communément comme inoffensive.

2° Cette intoxication a réalisé dans notre cas une hépato-néphrite remarquable par quelques signes nerveux atypiques que nous nous proposons de discuter.

3° A l'occasion de notre cas nous avons recherché dans la littérature des observations analogues d'intoxication par l'apiol, que nous résumerons dans notre thèse.

4° Enfin, tout récemment, des observations fort importantes, rapportées par Van Itallie, aux Pays-Bas, montrent que l'apiol détermine chez certains animaux des polynévrites. Ces constatations expérimentales,

qu'appuient des faits cliniques probants, nous seront particulièrement utiles pour discuter la pathogénie de notre cas.

Nous remercions tout particulièrement M. le Docteur Laederich de nous avoir fourni les éléments de cette thèse.

Nous remercions également notre ami Mamou, assistant de M. Laederich, de nous avoir dirigé dans l'élaboration de ce travail.

PREMIÈRE PARTIE

CHAPITRE PREMIER

A. — Origine et composition de l'Apiol ⁽¹⁾

L'apiol est un liquide complexe qui a été retiré de la graine de persil par Joret et Homolle. Leur technique était la suivante : broyage de la graine, extraction par l'alcool à 70°-80° jusqu'à épuisement, décoloration par le charbon animal, puis distillation au bain-marie pour retirer les trois quarts d'alcool. Ils obtenaient ainsi une substance dénommée par eux apiol, se présentant sous la forme d'un liquide oléagineux, non volatil, jaune ambré, de saveur âcre et piquante empêchant son administration par la bouche (si ce n'est sous forme de capsules), dont l'odeur rappelle celle du persil, insoluble dans l'eau, soluble dans l'alcool, l'éther, le chloroforme.

(1) Nous avons emprunté la plupart de ces détails à la thèse de Saint-Pau, Lyon, 1931.

Ce liquide a une composition mal définie et contient une série de substances dont quelques-unes ont pu être isolées, à savoir :

1° L'apiol cristallisé, substance chimiquement définie et par conséquent entièrement différente du liquide d'extraction dont on l'a retirée, malgré la synonymie.

2° La myristicine, autre substance cristallisable qui diffère de l'apiol par un groupement méthoxyle OCH_3 , et dont l'action pharmacodynamique se confond avec celle de l'apiol cristallisé.

3° Un terpène.

4° Une huile fixe.

5° Une substance grasse solide, le « beurre de persil ». De cette dernière, Van Gerichten a retiré un glucoside, l'apiïne, qu'il est facile de mettre en évidence par le sous-acétate de plomb qui provoque un précipité jaune, et par le sulfate de protoxyde de fer qui donne une coloration rouge sang. Remarquons, comme le dit si bien Saint-Pau, que la toxicité de ce corps est discutée. Alors que Dupuy, dans son livre sur les glucosides, la considère comme inoffensive ; Brissemoret et Chevallier attribuent à l'apiïne la propriété de provoquer des hématuries et des diarrhées.

Enfin, insistons sur cette donnée essentielle que seules certaines espèces cultivées en Allemagne contiennent l'apiol cristallisé, les graines de persil français n'en renferment pas. Aussi les produits français

délivrés sous le nom d'apiol ne répondent pas au corps chimiquement défini qui seul devrait porter ce nom, mais sont en réalité des apiols liquides, produits complexes et mal définis ne contenant qu'une très minime quantité d'apiol cristallisable.

B. — Propriétés physiques et chimiques

L'apiol cristallisé dérive d'un phénol tétravalent, le tétraoxybenzène $C^6 H^2 (HO)^4$ 1, 2, 3, 4, dont l'éther méthylrique est l'apionol $C^6 H^2 (OH)^2 (OCH^3)$ qui fournit un dérivé allylique: l'allylapionol $C^6 H.C^3 H^5 (OH)(OCH^3)^2$ dont l'éther méthylénique est l'apiol. Ce corps cristallise en longues aiguilles incolores présentant une faible odeur de persil, solubles dans l'alcool, à peu près insolubles dans l'eau, inactif à la lumière polarisée, dont les solutions sont neutres au tournesol; il fond à 30° et bout à 294° .

Chauffé avec l'acide sulfurique concentré, il se dissout en donnant une couleur pourpre caractéristique.

L'acide azotique l'oxyde à chaud avec formation principalement d'acide oxalique. Les alcalis caustiques en solution aqueuse sont sans action sur l'apiol; en solution alcoolique et par une ébullition très prolongée, ils le changent en un isomère: l'isoapiol, qui est

le composé propénylique correspondant, lui aussi insoluble dans l'eau et cristallisant en grandes tables quadratiques fusibles à 56°.

C. — Toxicité

L'apiol a été supprimé au supplément du Codex de 1920. Ce corps a été longtemps considéré comme dépourvu de toute toxicité, ou ne causant que rarement des accidents bénins touchant le rein, le foie ou le système nerveux; tout récemment, les travaux de Van Itallie ont attiré l'attention sur les effets toxiques de l'apiol, à savoir la production de paralysies.

La toxicité de l'apiol est très mal connue, d'une part parce qu'elle n'a pas fait l'objet de travaux très systématiques, d'autre part, parce que la substance appelée apiol étant une substance complexe dont la composition subit des variations importantes, les résultats obtenus par les rares auteurs qui se sont intéressés à la question, présentent des contradictions évidentes (Saint-Pau).

a) *L'ancien Codex* admet que l'apiol est dépourvu de toute toxicité et c'est ainsi que dans leur livre récent, Pic et Bonnamourt se contentent d'indiquer qu'il provoque de l'excitation cérébrale à la dose de 1

gramme et à doses plus fortes une ivresse apiolique semblable à celle du haschich (étourdissement, vertige, sifflements d'oreilles, céphalée, titubation). « L'apiol a l'avantage d'agir rapidement et d'être sans inconvénients, aussi bien du côté du système nerveux que du tube digestif. »

b) Cependant, d'autres auteurs lui confèrent un certain pouvoir toxique. Mais les substances employées étant différentes, les phénomènes toxiques observés ne concordent pas.

Dans leur *rapport sur l'apiol* (1909), Patein, Brissemoret et Chevalier écrivent : « A l'autopsie des animaux morts empoisonnés par les corps contenus dans les essences de persil, on constate une forte congestion rénale ; au cours de l'intoxication, on observe une diurèse plus ou moins abondante ; mais jamais on n'a signalé dans l'urine la présence de la matière colorante du sang ou de l'un de ses dérivés immédiats. »

Pour eux, c'est à l'apiïne que sont dues les hématuries.

Lutz et Oudin ayant entrepris une étude plus systématique des différentes substances retirées par distillation de l'apiol liquide français, concluent que pour tuer un kilo de cobaye il faut :

0 cc. 50 d'apiol cristallisé,
0 cc. 90 d'essence de persil,
1 cc. d'apioline,
plus de 2 cc. de myristicine.

Ces auteurs ont observé des phénomènes multiples :

— des troubles nerveux à type clonique ou tonique : spasmes convulsifs et contractions tétaniformes avec l'apiol cristallisé, à type parétique avec les autres produits ;

— des troubles circulatoires caractérisés par des congestions viscérales intenses (poumons, moelle dorsolombaire et vaisseaux de la région génitale).

Par contre, ils ne font aucune mention de lésions rénales ou hépatiques.

Cependant Kobert, dans son *Lehrbuch der Intoxikationen* (1906, p. 527), déclare que « l'apiol et l'isoapiol, tout comme la myristicine et l'isomyristicine, agissent sur le foie d'une manière analogue au phosphore, c'est-à-dire en provoquant, ainsi qu'on le voit à l'examen microscopique, une sévère dégénérescence graisseuse ».

Lewin, dans son *Traité de Toxicologie*, écrit : « A la dose de 0 gr. 60 à 0 gr. 80, l'apiol et l'isoapiol provoquent chez l'homme un pouls dicrote, de l'arythmie cardiaque, céphalée, ivresse, troubles digestifs, fièvre. De par son action sur les grenouilles, l'apiol est identique au safrol ; il provoque chez les animaux à sang chaud l'inflammation de la peau et des muqueuses. »

CHAPITRE II

Propriétés pharmacodynamiques et thérapeutique

L'apiol provoque de l'excitation cérébrale pour les uns, de la dépression pour d'autres ; en dehors d'autres propriétés secondaires contestées, il a une propriété qui est unanimement admise : son action emménagogue puissante qui justifie son emploi dans les dysménorrhées et les aménorrhées. Son pouvoir abortif semble ignoré.

Les renseignements sont contradictoires.

Pour Kobert, l'apiol et l'isoapiol provoquent comme la myristicine et l'isomyristicine, des hémorragies du tractus digestif, même quand l'administration se fait par voie sous-cutanée, et ils donnent lieu à des phénomènes nerveux d'ordre dépressif.

Dechambre, dans son *Dictionnaire*, écrit que : « A la dose de 1 gr. il détermine une excitation cérébrale

légère rappelant celle produite par le café, sans provoquer ni soif, ni maux d'estomac, ni vomissements ; à 2 et 4 gr., phénomènes d'ivresse véritable : éblouissements, titubation, vertiges, sifflements d'oreilles, céphalalgies frontales gravatides. Ces propriétés ont fait employer l'apiol pour combattre les fièvres intermittentes. Employé avec succès contre l'aménorrhée, lorsque la cause de l'aménorrhée provient d'un défaut de stimulus général ou localisé de l'appareil génito-utérin, d'une perversion de la vitalité de cet appareil et de la sensibilité ovarienne, les excitants conviennent ; dans ces cas très nombreux, l'apiol présente une supériorité sur tous les autres. »

En résumé, Dechambre insiste sur les phénomènes d'excitation cérébrale et d'ivresse, et attribue à l'apiol des propriétés emmenagogues incontestables.

Manquat, dans son *Traité de Thérapeutique* (1913, tome III), écrit que « à la dose de 1 gr., l'apiol détermine une légère excitation cérébrale ; aux doses de 2 et 4 gr., il produit une véritable ivresse que l'on compare tantôt à l'ivresse quinique, tantôt à celle du haschich. Elle se traduit par des étourdissements, des vertiges, des sifflements d'oreilles, une céphalalgie gravatide, de la titubation. L'apiol est un excitant moteur. Les propriétés emmenagogues de l'apiol sont incontestables ; elles ont été reconnues par la plupart des auteurs (Bouchardat, Marottes, Siredey, Bouchert, etc.). Elles sont utilisables dans la dysménorrhée quand

celle-ci doit être traitée. L'apiol se serait encore montré efficace contre les fièvres intermittentes de moyenne intensité : on l'a dit aphrodisiaque ! »

Ainsi Manquat insiste donc lui aussi sur le pouvoir emmenagogue de l'apiol et sur les phénomènes d'excitation cérébrale. Il ne fait que signaler son action dans les fièvres intermittentes et s'étonner d'un pouvoir aphrodisiaque.

Pouchet, dans son *Précis de Pharmacologie* (p. 459), parle seulement du rôle emmenagogue : le flux se rétablissant grâce à une stimulation générale par la voie du système nerveux.

Richard, dans son *Précis de Thérapeutique et de Pharmacologie*, écrit que « l'apiol fait partie des emmenagogues directs, c'est-à-dire ceux qui agissent plus ou moins directement sur l'organe qui est le siège de la fonction menstruelle et qui réalisent au niveau de cet organe les conditions mécaniques et physiologiques les mieux adaptées à la production du flux menstruel ».

Pour Laborde, l'action de l'apiol s'exercerait sur le centre génito-spinal de la moelle et produirait des phénomènes de vaso-dilatation en même temps qu'une excitation de la contractilité des fibres musculaires lisses des organes génitaux, spécialement l'utérus. Chez l'homme il provoquerait de la congestion pénienne et une érection persistante.

En conclusion, comme le dit si bien Saint-Pau, il est impossible de se faire une idée nette sur les pro-

propriétés pharmacodynamiques de l'apiol. Tous les auteurs, sauf Kobert, admettent un pouvoir excitant sur le système nerveux ; quant aux pouvoirs antithermique et aphrodisiaque, ils ne semblent pas probants. Seul le rôle emmenagogue de l'apiol est unanimement admis et c'est ce qui explique l'emploi courant qui en est fait dans le traitement des dysménorrhées et des aménorrhées.

Ainsi, dans tous les livres de pharmacologie et de toxicologie que nous avons consultés, il n'est fait aucune mention des propriétés abortives de l'apiol ; et pourtant ce corps est couramment employé dans ce but. Nous verrons que cette propriété abortive ne se manifeste qu'avec des doses toxiques (6 à 10 grammes). Du reste, n'est-ce pas là une règle générale que tous les produits réputés abortifs par le public ne le sont qu'à doses toxiques.

CHAPITRE III

Accidents bénins dus à l'Apiol

Si les accidents graves dus à l'intoxication apiolique sont rares et de description récente, par contre les accidents bénins sont bien mieux connus et ont été l'objet d'observations nombreuses et détaillées. Les phénomènes décrits portent sur trois appareils ou systèmes qui semblent être électivement touchés par l'apiol, savoir : le rein, le foie, le système nerveux.

Nous décrirons donc :

- 1° les accidents rénaux ;
- 2° les accidents hépatiques ;
- 3° les accidents nerveux.

I. — ACCIDENTS RÉNAUX ou forme rénale de l'intoxication par l'apiol. Les accidents que l'on observe sont :

- la polyurie ;
- l'albuminurie ;
- l'hématurie.

a) *Forme polyurique.* — Elle a été signalée par Pateil, Brissemont et Chevalier dans leur rapport sur la *Suppression de l'apiol cristallisé du Codex* (Soc. de Thér., 22 déc. 1909).

Ces auteurs écrivent: « A l'autopsie des animaux morts empoisonnés par les corps contenus dans les essences de persil, on constate une forte congestion rénale ; au cours de l'intoxication, on observe une diurèse plus ou moins abondante.

b) *Forme hématurique.* — Brissemont (Soc. de Thér., 27 juin 1906 ; in *Presse Médic.*, 30 juin 1906).

Hématuries provoquées par l'apiïne (10 et 20 centigrammes), dont un cas avec polyurie.

OBSERVATION I

Hématurie avec polyurie après injection de 20 centigramme d'apiïne.

Chez un malade atteint de néphrite il fut administré par erreur, pendant trois jours, le mélange suivant :

Carbonate de lithine 7 centigrammes.

Apiïne 20 centigrammes.

L'apiïne est un corps qu'on trouve dans le persil, chimiquement c'est un glucoside de l'apigénine.

L'apiïne délivrée contenait le glucoside de la méthoxyapigénine qui l'accompagne dans le persil. Sous l'influence de

cette médication, le volume des urines monte de 700-800 cc. à 1.800 le deuxième jour. Le troisième jour, survin une hématurie qui fit cesser l'administration du médicament.

OBSERVATION II

Hématurie après injection de 10 centigrammes d'apiïne.

Un autre malade, auquel 10 centigrammes du mélange précédents furent donnés, par erreur également, en injection sous-cutanée, émit des urines très colorées ; il n'a pas été établi si la coloration était due à une hématurie ou à la présence d'un dérivé de ce médicament.

Ces deux faits sont intéressants à noter, parce que depuis longtemps des accidents d'hématurie avaient été signalés après l'injection de fleurs de genêt à balai. Or, celles-ci contiennent une matière colorante très voisine de l'apiïne: la scoparine, qui est probablement le dérivé méthoxylé d'un glucoside de l'apigénine et qu'on a vanté autrefois comme diurétique à la dose de 20 centigrammes.

Des oxyflavines, de la même série que les matières colorantes précédentes, ont été isolées de différentes plantes douées, à titres divers, de propriétés diurétiques.

OBSERVATIONS III et IV

(CHEVALLIER, *Bull. Gén. de Thérap.*, 1902, p. 101.)

Deux cas d'hématuries à la suite d'ingestion pendant trois jours de trois capsules d'apiol de 20 centigrammes.

OBSERVATION V

(LAUMONNIER, *Bulle. Gén. de Thérap.*, 1909, t. 158, p. 103.)

*Diarrhée et hématurie chez une femme après ingestion
de deux capsules d'apiol.*

Une dame dysménorrhéique a l'habitude de prendre sur les conseils de son médecin, deux ou trois capsules d'apiol, quelques jours avant l'époque des règles. Or dernièrement, à la suite de l'ingestion de deux capsules d'apiol (ou de soi-disant apiol), cette dame a eu de la diarrhée et de l'hématurie qui l'a beaucoup effrayée, car on n'en voyait pas la cause.

II. — ACCIDENTS HÉPATIQUES, ou forme hépatique de l'intoxication par l'apiol. Les accidents qui ont été notés sont : l'ictère, l'urticaire et l'hépatite toxique.

a) *Forme ictérique avec éruption urticarienne.* — Glatard (*Journal de Méd. et de Chir. pratiques*, sept. 1910). *Intoxication par l'apiol (trente capsules, soit 6 gr.): Vertiges, nausées, vomissements qui s'accompagnent le lendemain d'urticaire généralisée, diarrhée, subictère avec gros foie et oligurie sans albuminurie, guérison. Continuation de la grossesse.*

Une femme âgée de 28 ans, bien constituée, sans tares pathologiques et déjà mère de deux enfants, est ordinairement bien réglée.

Une retard de deux mois et demi lui fait craindre une grossesse nouvelle, et dans le but de ne pas accroître sa famille, elle décide de se faire avorter. Sur les conseils d'une voisine, elle absorbe d'un seul coup, le 27 mars, au repas du soir, dix

capsules d'apiol. Le 28 au matin, elle en prend dix autres. Enfin ne voyant rien venir, elle absorbe le lendemain soir, le restant de sa provision, soit dix capsules. En tout, c'est en 48 heures, la dose énorme de 6 grammes.

Elle n'avait rien éprouvé jusque-là, mais après avoir absorbé la troisième dose, elle est prise d'un vertige violent, qui l'oblige à s'allonger ; ce vertige s'accompagne bientôt de nausées et de vomissements. Elle est très malade toute la nuit.

Le lendemain matin, elle constate qu'elle est abominablement rouge et enflée. Le vertige et les vomissements persistent, accompagnés de diarrhée.

A ce moment apparaît sur le corps une éruption généralisée. C'est le surlendemain du début des accidents que le docteur Glatard est appelé auprès de la malade. Il trouve une éruption urticarienne violente, étendue en larges placards. Cette éruption couvre le cou, la face antérieure du tronc, l'abdomen, la face interne des cuisses et des jambes, la face interne et la face antérieure des bras. L'éruption est minime du côté de l'extension. Cette éruption est très prurigineuse.

Il existe du subictère ; le foie est gros et sensible ; les urines sont rouges et colorées, sans albumine.

Du côté des organes génitaux, on constate un gros œdème de la vulve, mais, fait à noter, il ne s'est absolument rien produit du côté de l'utérus.

Les suites ont été bénignes ; sous l'influence du régime lacté et d'une médication diurétique, tous les symptômes ont graduellement disparu en quelques jours. La grossesse a continué à évoluer.

On peut conclure de cette observation que l'apiol est un piteux emmenagogue. Combien vaudrait mieux la queue de persil intra-utérine des matrones de notre pays.

b) *Hépatite toxique*. — L'apiol provoque la dégénérescence graisseuse du foie (Kobert, *Lehrbuch der Intoxikation*, 1906, p. 527).

« L'apiol et l'isoapiol, tout comme la myristicine et l'isomyristicine, agissent sur le foie d'une manière analogue au phosphore, c'est-à-dire en provoquant, ainsi qu'on le voit à l'examen microscopique, une sévère dégénérescence graisseuse. »

III. — ACCIDENTS NERVEUX. — Ces accidents présentent une allure clinique variable. Nous signalerons d'abord les origines d'excitation cérébrale et à un degré plus fort les phénomènes d'ivresse véritable, dit « *ivresse apiolique* ». Les autres accidents sont bien moins connus, ce sont des accidents nerveux à *type clonique et tonique* et parfois *parétique*.

Lutz et Oudin, dans leur *Physiologie des principes constitutionnels du persil* (Bul. de la Soc. de Pharm., XVI, 73), écrivent : « qu'ils ont observé que l'apiol cristallisé donne des spasmes convulsifs et des contractions tétaniformes, alors que les autres principes donnent au contraire des phénomènes de parésie et de collapsus.

DEUXIÈME PARTIE

Accidents graves ou mortels causés par l'Apiol

Cette deuxième partie, est la partie fondamentale de notre thèse, et nous y insisterons tout particulièrement.

Les intoxications graves par l'apiol, sont marquées avant tout par des accidents hépato-rénaux et secondairement par des accidents nerveux.

Trois observations, à évolution fatale, les seules rapportées jusqu'ici, sont capitales et seront les points d'appui principaux de notre thèse.

OBSERVATION I

(BRENOT, *Presse Médicale*, 10 janvier 1920;

La Bourgogne Médicale, t. XXIII, n° 3, 15 août 1919)

En résumé, il s'agissait d'une malade, qui, à la suite d'une ingestion massive d'apiol (18 capsules en deux

jours) dans un but abortif, a présenté un tableau d'hépto-néphrite aiguë avec ictère au 5^e jour. Hémorragies multiples (métrorragies, épistaxis, gingivorragies), anurie avec albuminurie, diarrhée, incontinence des matières. La malade entra rapidement dans le coma et la mort survint le 13^e jour après l'ingestion.

Brunot rapporte l'observation d'une jeune fille, de 25 ans, n'ayant comme antécédents notables qu'une diphtérie à l'âge de 9 ans, et qui, ayant un retard de règles de six semaines à deux mois, obtint, sans ordonnance, 18 capsules d'apiol d'un pharmacien. Ce dernier avait recommandé à sa cliente de prendre 4 capsules par jour ; la cliente prit les 18 capsules d'un coup, le même jour, afin de ne pas manquer son coup.

Dès le lendemain, elle fut prise de métrorragies, et deux jours après fut atteinte d'une syncope ; puis apparurent une diarrhée profuse et des hémorragies multiples (épistaxis, hémorragies gingivales, etc.). Au quatrième jour apparaît de l'ictère. Au cinquième jour, Brenot appelé, trouvait la malade prostée avec un ictère intense. Elle avait des pertes contenant des débris d'odeur infecte. La température est à 37°. Le lendemain, un curettage avec désinfection locale est pratiqué sans incident. Mais, dans les jours qui suivirent, les urines tombent rapidement à 40-50 grammes par jour, avec albuminurie intense, les hémorragies viscérales se multiplièrent ; la torpeur dans laquelle se trouvait la malade aboutit rapidement au coma, avec diarrhée, incontinence des matières, vomissements. L'évolution fut tellement rapide que treize jours après l'ingestion du médicament, la malade succomba à une profonde intoxication.

L'enquête permet d'éliminer l'hypothèse de toute autre intoxication (sublimé ou phosphore, par exemple). Mais aucune recherche hématologique ou bactériologique n'est mentionnée.

OBSERVATION II

(TRILLAT et THIERS, *Annales de Méd.*, juillet 1932.

Thèse de SAINT-PAU, Lyon, 1931.)

En résumé, *intoxication mortelle par l'apiol* (trente capsules en trois jours), *réalisant un tableau d'hépatonéphrite aiguë*. Cette hépatonéphrite s'est manifestée après un début marqué par des vertiges, des vomissements, de la diarrhée, une éruption, par ictère intense disparu en 48 heures, anurie avec azotémie progressivement croissante jusqu'à 7 gr. 29, mydriase, abolition des réflexes tendineux, signe de Chvostek intermittent, puis gingivorragies fréquentes avec gangrène de la bouche. Mort au bout d'un mois.

Une femme de 24 ans, sans antécédents pathologiques, a absorbé, dans un but abortif, le 4 août, dix capsules d'apiol, le 5 dix autres, le 6 dix autres encore, soit en trois jours trente capsules (10 grammes d'apiol).

Elle aurait présenté à ce moment des vertiges, des vomissements, de la diarrhée et une éruption généralisée à tout le corps, qui, d'après sa description, paraît avoir été formée par des plaques érythémateuses non prurigineuses ; elle avait

complètement disparu le jour de l'entrée. De plus, la malade a eu des pertes de sang, qui ont vraisemblablement correspondu à une fausse couche, étant donné l'état du col à son entrée.

Le 13 août, elle ressent des violentes douleurs lombaires avec vomissements et diarrhée, en même temps que sa température s'élève à 40°. Le lendemain, elle est hospitalisée avec un ictère intense. La température est à 40°, le pouls à 140. Aucun autre signe anormal. Le 18, on s'aperçoit que la malade est anurique, l'ictère a disparu, la température est à 37°2-37°5. T. A. : 7. Tous les troubles fonctionnels ont cessé. L'état général est excellent. On recueille par sondage des urines noirâtres fétides (10 cc.), contenant 5 grammes d'albumine avec peu de cylindres et de nombreux polynucléaires altérés. Azotémie : 3 gr. 18. Indoxylémie (+ + +). Bref, anurie sans signes cliniques nets d'urémie. Quelques vomissements et une hypotension extrême, le tout ayant succédé à un ictus passager.

Le 20 août, pour combattre l'anurie, une décapsulation des deux reins est pratiquée avec facilité. Le volume des urines, qui était, le jour de l'intervention, de 8 cc., augmente progressivement : 54 cc. le lendemain, 120 cc. deux jours après, puis 135 cc., 220 cc., jusqu'à atteindre, quinze jours après l'intervention, le volume journalier de 2.000 cc.

Cependant, à partir du 23, les vomissements reprennent, alimentaires, peu abondants, avec un état nauséux permanent. La malade gardant à peine une centaine de centimètres cubes de liquide.

A la même date sont apparus des troubles du sommeil ; insomnie nocturne, somnolence diurne peu marquée, mais avec absence de troubles psychiques durant cette période.

Il y eut rapidement une *fonte des masses musculaires*,

surtout nette aux membres inférieurs. Cette amyotrophie généralisée, dont les observateurs ne pouvaient préciser le début, était devenue frappante environ une semaine après l'opération. La pression des masses musculaires n'était pas douloureuse et il ne semblait pas que la force musculaire fut diminuée.

En même temps que cette atrophie, les *réflexes tendineux* des membres inférieurs sont rapidement et progressivement abolis.

Les réflexes cutanés étaient abolis dès le premier examen.

Au cours de cette période on a observé une *mydriase* très marquée du 24 au 30 août et qui a persisté ensuite, quoique diminuée. Il ne fut constaté à aucun moment du *myosis*. Les réactions à la lumière et à l'accommodation étaient paresseuses. L'état général, durant cette période, était très inquiétant.

Vers le 31 août, des *gingivorragies* se produisent et deviennent de plus en plus fréquentes ; cependant l'état général s'améliore, les troubles digestifs ont beaucoup diminué. La diurèse atteint 800 cc. Cette diurèse, progressivement croissante, accompagnant une amélioration générale de tous les symptômes, semblait permettre d'envisager une évolution heureuse. A cette époque, on recherche le temps de saignement, qui est de 3 minutes, et le temps de coagulation, qui est de 15 minutes. La coagulation revêt le type de coagulation plasmatique.

Le 1^{er} septembre, pour la première fois, la malade présente un signe de Chvostek typique plus marqué à droite qu'à gauche. Deux jours après, il commençait à perdre de sa netteté pour disparaître complètement le 7 septembre. Il n'y avait pas de signe de Trousseau. La veille de l'apparition du signe de Chvostek, une prise de sang a montré de l'acidose (R. A. : 42,9), qui est combattue par une injection de sérum

bicarbonatée qui ne modifie en rien l'hyperexcitabilité du facial. Durant toute cette période, l'azotémie n'a pas cessé d'être suivie, le taux de l'urée n'a pas cessé de croître :

4 gr. 48 le 21 août ;

5 gr. 63 le 25 août ;

6 gr. 78 le 30 août ;

7 gr. 29 le 3 septembre.

Enfin, l'hyperindoxylémie qu'on retrouve plus ou moins marqué à chaque prise de sang.

Période terminale (du 8 au 19 septembre). — Elle est caractérisée par la disparition des gingivorragies et surtout par l'évolution d'un *sphacèle buccal* abominablement fétide occupant les joues et le plancher de la bouche.

La T. A. est 9-4, le pouls à 100. L'état général de plus en plus grave : insomnie avec délire nocturne, somnolence diurne, hypothermie. L'alimentation est impossible, du fait surtout des lésions buccales ; incontinence des urines, diarrhée intermittente sanglante, mais peu abondante.

Le 19 septembre, jour de sa mort, le signe de Chvostek réapparaît, les réflexes tendineux sont toujours abolis. Il n'y a pas eu de secousses myocloniques. Une P. L. faite une heure avant la mort donne 8 gr. 06 d'urée.

L'autopsie, pratiquée par le Professeur Etienne Martin, n'a donné aucun résultat particulier. Il n'y avait pas de péritonite. Cependant, les reins sont volumineux (le droit 100 gr., le gauche, 170 gr), adhérents, avec un parenchyme décoloré.

OBSERVATION III

(Personnelle, due à l'obligeance du Docteur LAEDERICH)

(Publiée à la *Société Méd. des Hôpitaux* le 20 mai 1932

par MM. LAEDERICH, MAMOU et Mme ARAGER)

Mme B..., 30 ans, nous est adressée salle Peter, du service de chirurgie de M. Schwartz, le 15 novembre 1931, dans un état subcomateux.

Nous possédions peu de renseignements sur ses antécédents. Cependant, nous apprenons qu'elle avait été envoyée en chirurgie quinze jours auparavant, pour une métrorragie, survenue après une fausse couche de six semaines environ. On ignorait totalement la cause de l'avortement.

A son entrée à l'hôpital, la température était à 40°, puis elle était tombée en deux jours à 37°. La métrorragie, tout d'abord très abondante, s'était spontanément arrêtée. Trois ou quatre jours après son admission, la malade a présenté un ictère franc avec coloration des téguments et des muqueuses, des urines foncées et des matières nettement décolorées. Cet ictère se serait atténué progressivement et aurait disparu au bout d'une semaine environ. Mais l'état général, loin de s'améliorer, n'a fait qu'empirer. Quelques vomissements ont fait leur apparition, suivis bientôt de diarrhée avec incontinence sphinctérienne. Puis s'installa un état de torpeur et de somnolence, symptômes qui ont motivé le changement de service de la malade et son envoi en médecine.

A son entrée, salle Peter, nous nous trouvions en présence d'une malade apyrétique en état d'obnubilation intellectuelle, répondant à peine et avec incohérence aux questions qu'on lui posait : désorientée dans le temps et dans l'espace, indifférente à ce qui l'entourait.

Inspection de la malade. — L'amaigrissement est net et se traduit à la face par des traits tirés et des yeux excavés, aux jambes par des gouttières le long des tibias dont la crête saillait sous les téguments. La peau est flasque et pâle. Le pli cutané persiste longtemps, témoin manifeste de la déshydratation de la malade.

On remarque aussi la présence sur les jambes et les cuisses de quelques petits éléments purpuriques, des taches ecchymotiques au niveau des points de piqûres des injections.

Système nerveux. — La résolution musculaire est complète, mais il n'existe aucune parésie.

Pas de raideur de la nuque, il n'y a pas de Kernig.

Les réflexes rotuliens et achilléens sont nettement abolis ; le réflexe cutané plantaire se fait normalement en flexion.

Aucun trouble de la sensibilité objective, la pression des masses musculaires n'éveille aucune douleur.

Les réflexes tendineux sont conservés aux membres supérieurs.

Les pupilles sont largement en myosis, réagissant bien à la lumière.

Au cours de l'examen, l'attention est attirée par des soubresauts tendineux au niveau des mollets, des cuisses et des moments aussi à la face : ce sont des secousses brusques, rapides, fulgurantes, rappelant les myoclonies.

A la face, il existait un *signe de Chvostek* bilatéral des plus nets. Le signe de Weiss était également net.

Par contre, le signe de Trousseau était négatif.

A côté de ces symptômes nerveux, la poursuite de l'examen nous montrait un triple syndrome : *hépatique, hémorragique et rénal.*

Syndrome hépatique. — Le foie était largement augmenté de volume, dépassant de deux travers de doigt le rebord costal, légèrement sensible à la pression.

Le subictère est encore net aux muqueuses.

Syndrome hémorragique. — Il est marqué par : un purpura discret et des taches purpuriques. Epistaxis répétées et gingivorragies.

Il n'y avait pas de métrorragies ; le toucher vaginal montre un utérus de volume normal et un col mou encore légèrement entr'ouvert ; le doigt revient souillé de sang.

Syndrome rénal. — Par ailleurs, les urines sont assez rares (900 cc. en vingt-quatre heures), pâles, d'aspect bouillon de bœuf. On y trouve : un louche d'albumine et de l'urobiline en abondance. Il n'y a ni sucre, ni pigments et sels biliaires. Mais l'examen microscopique dénotait des hématies, quelques polynucléaires et des cylindres hématiques hyalins et surtout granuleux.

L'examen général montrait en outre une langue saburrale, un peu rouge à la pointe et au bord.

Les bruits du cœur étaient bien frappés, pas de bruit de galop, ni frottement péricardique. Pouls à 100. T. A. : 11-7.

En somme, l'examen montrait un syndrome hépato-rénal manifeste avec quelques symptômes nerveux atypiques. Quelques examens ont été pratiqués, malheureusement incomplets en ce qui concerne le fonctionnement hépatique et rénal.

Le dosage d'urée dans le sang montrait une azotémie à 6 gr.

Le temps de saignement était de 9 minutes 1/2.

Le temps de coagulation : 10 minutes. Le signe du lacet était fortement positif et provoquait de nombreux éléments purpuriques.

Une numération globulaire donnait les renseignements suivants :

Globules rouges.....	3.167.500
Globules blancs.....	35.000
Hémoglobine	70 %
Formule leucocytaire :	
Polynucléaires	91 %
Lymphocytes	1
Grands mononucléaires....	3
Moyens mononucléaires....	4
Myélocytes	1

Enfin, l'hémoculture s'est montrée négative, et la P. L. a ramené un L. C. R. normal.

Le diagnostic clinique était celui d'hépatonéphrite infectieuse ou toxique, survenant après un avortement. C'est la constatation de deux symptômes paraissant normaux : signe de Chvostek et abolition des réflexes tendineux qui nous a servi à rapporter la maladie à sa véritable cause.

En eget, dans une observation récente d'hépatonéphrite mortelle, Trillat et Thius avaient insisté sur ces deux symptômes. L'intoxication étant due dans ce cas à l'apiol, nous nous sommes orienté dans ce sens et avons mené une enquête en vue de révéler cette intoxication.

Or, deux jours après l'entrée de la malade dans le service, alors que l'état empirait, le mari est venu nous donner les renseignements suivants :

Après un retard de six semaines, sa femme, après avoir consulté un pharmacien, aurait absorbé 30 capsules d'apiol à 0 gr. 30 (soit 9 grammes) en trois jours. Quatre jours après la fausse couche se produisit, mais une assez forte métrorragie suivit, qui nécessita son transport dans le service de chirurgie.

Evolution. — Malgré une transfusion de 250 cc., pratiquée le 18 novembre, malgré les toni-cardiaques, le sérum glucosé intra-rectal et les extraits hépatiques, la situation n'a cessé de s'aggraver.

L'état subcomateux persiste toujours. On observe des secousses musculaires très fréquentes. Les signes de Chvostek et de Weiss sont toujours très positifs. Les réflexes tendineux des membres inférieurs sont toujours abolis, le myosis persiste.

La température est à 36°7.

Il n'y a rin au cœur ni aux poumons ; la respiration n'affecte pas de rythme spécial, ni Cheynestokes, ni Kussmaul.

La diurèse est relativement satisfaisante : 1 l. 200 ; l'urée dans le sang : 7 gr. 80.

La malade meurt le 20 au matin.

Autopsie le 29 novembre.

Poumons : Base droite congestionnée ; base gauche normale. Rien aux plèvres.

Cœur : Péricarde normal. Cœur et aorte normaux.

Foie : 1.650 grammes, un peu gros ; vésicule distendue par une bile très noire. A la coupe, teinte un peu pâle, uniforme, homogène.

Rate : Très petite, ferme.

Surrénales : Putréfiées, mais d'apparence normale.

Rei droit : 180 grammes, de cortication parfaite, consistance normale, *teinte blanc ivoire*, réalisant l'aspect macroscopique de néphrite aiguë.

Rein gauche : 180 grammes ; mêmes lésions.

Estomac : Ecchymoses légères péri-cardiaque.

Pancréas : Normal.

Utérus : Contient dans son fond des débris de placenta adhérent, aucune trace de traumatisme.

Cerveau et moelle : D'apparence normale.

On prélève le corps thyroïde et les parathyroïdes pour un examen histologique.

Examen histologique par MM. Huguenin et Foulon. — Le corps thyroïde, dissocié par des travées scléreuses, présente l'aspect d'un adénome avec des acinés tantôt grands, tantôt petits. Une parathyroïde offre un aspect encore assez compact pour un individu adulte avec des îlots de cellules éosinophiles très abondants et une quantité à peu près égale de cellules claires.

Sur la même coupe est intéressée une autre parathyroïde beaucoup plus riche en cellules claires. Elle n'est pas net-

tement hyperplasique, mais correspond au type dit « compacte de l'adulte ».

Rein : La cadavérisation avancée et le défaut de fixation rendent toute interprétation impossible.

Foie : Le fragment est malheureusement minuscule et tout déchiqueté. On peut dire cependant qu'il existait vraisemblablement des signes d'hépatite aiguë dégénérative.

Moelle : En activité érythis et granulo-poiétique. En l'absence de coloration élective, il est difficile de faire une analyse précise, mais il semble qu'on peut affirmer qu'elle est normale.

En résumé, une femme de 30 ans, à la suite d'un retard de règles de six semaines, absorbe en trois jours 9 grammes d'apiol. Elle présente successivement les symptômes suivants :

— quatre jours après l'absorption de la drogue, un avortement avec métrorragie abondante ;

— sept jours après, un ictère franc, passager, avec surcoloration des urines et décoloration des selles ;

— puis s'installe un syndrome de néphrite azotémique (l'azotémie atteignant à sa période ultime 7 gr. 80), avec somnolence, torpeur, myoclonies, signes de Chvostek et abolition des réflexes tendineux aux membres inférieurs ;

— un syndrome hémorragique a accompagné les manifestations hépato-rénales : épistaxis, gingivorragies, purpura ;

— la mort est survenue le 22^e jour après l'absorption de l'apiol.

Notre observation d'hépto-néphrite aiguë apiolique est comparable aux deux autres observations que nous avons rapportées plus haut, avec cependant cette différence importante que, dans notre cas, la diurèse s'est toujours maintenue à un taux relativement satisfaisant (0 lit. 900 à 1 lit. 200).

Mais c'est surtout l'observation de Trillat et Thiers qui présente le plus d'analogies avec la nôtre, en particulier par deux symptômes nerveux atypiques qui demandent à être discutés : les myoclonies musculaires avec signe de Chvostek et l'abolition des réflexes tendineux.

Discussion

S'agit-il, en effet, de symptômes propres à l'intoxication apiolique, ou au contraire doivent-ils être rapportés à l'intoxication urémique ?

Ce sont en effet ces deux signes qui nous ont permis de soupçonner l'intoxication apiolique, alors que ne possédant aucun renseignement anamnétique, nous discutons la nature de l'infection ou de l'intoxication responsable de notre syndrome d'hépatonéphrite aiguë post-abortum.

LE SIGNE DE CHVOSTECK.

A vrai dire, myoclonies et signe de Chvosteck peuvent être observés dans les néphrites.

Dans un article récent remarquablement documenté (*Ann. de Médec.*, juillet 1930), Gounelle, étudiant les manifestations de l'urémie musculaire, les range dans deux formes cliniques distinctes : l'urémie myoclonique, avec contractions cloniques intermittentes, et l'urémie myotonique avec contractions toniques et persistantes.

Dans la première forme, dans laquelle rentrent les manifestations présentées par notre malade, Gounelle cite plusieurs observations de néphrites, dont deux qui lui sont personnelles, avec secousses fibrillaires des muscles peauciers et mouvements cloniques des membres.

Le cas de Merklin, Foncin et Adnot concerne également une néphrite azotémique chez un homme de 42 ans. Outre les symptômes psychiques présentés par ce malade et consistant surtout en confusion mentale, propos oniriques et somnolence continue, les auteurs insistent sur l'apparition de secousses myocloniques surtout nettes aux membres, plus atténuées à la face et au tronc. Ils ont noté, comme dans notre cas, un signe de Chvostek positif et une hyperexcitabilité musculaire avec contraction des muscles au moindre contact.

Dans le cas de Roger et Chaix, les myoclonies ont fait discuter par leur intensité, le diagnostic d'encéphalite épidémique.

D'ailleurs Merklin fait justement remarquer que nombre d'azotémiques présentent, à la période terminale de leur maladie, des tressaillements musculaires et des contractions fibrillaires, états d'urémie musculaire en miniature.

A un degré de plus, on doit parler de myoclonies (Roger et Chaix) ou d'état d'hyperexcitabilité musculaire avec signe de Chvostek positif.

Il semble donc que le signe de Chvosteck, observé au cours d'une néphrite, par son association à d'autres symptômes tels que les tressaillements musculaires et les myoclonies, traduit l'hyperexcitabilité du système musculaire et rentre ainsi dans le cadre de l'urémie dite musculaire.

Quant à la pathogénie de ces symptômes, elle a été fort discutée. On a incriminé l'intoxication urémique, l'acidose des néphrites, les variations du chlore sanguin ; les recherches si complètes de Trillat et Thiers à propos de leur malade, ont montré l'indépendance de ces symptômes par rapport à ces divers facteurs incriminés.

D'autre part, Gounelle compare ces manifestations de l'urémie musculaire à celles que présente l'animal parathyroïdectomisé et se demande s'il ne faut pas chercher pour les expliquer des modifications possibles du fonctionnement du neurome périphérique et de l'articulé musculo-nerveux.

Dans notre cas, l'hypocalcémie si nette (0,06), jointe au signe de Chvosteck, pouvait nous permettre d'incriminer une insuffisance parathyroïdienne. L'examen histologique des parathyroïdes que nous avons fait pratiquer, a certes montré une parathyroïde légèrement hyperplasée et une autre normale. Il est difficile cependant de tabler sur l'examen histologique d'une glande pour juger de son hypo ou hyperfonctionnement. Au cours des tétanies les plus caractéristiques,

n'a-t-on pas trouvé, en effet, les plus diverses, voire même l'absence de lésions.

Par ailleurs, l'hypocalcémie que nous avons notée, est un fait assez banal au cours des néphrites et qui a été signalé par divers auteurs (Halverson, Mohler et Bergein, Feigl, Wesselow, Schmitz, Mogena) cités par M. Marcel Labbé (calcémie dans les néphrites, *Société M. H.*, 29 juillet 1927). Cette hypocalcémie a été attribuée à l'hydrémie, à l'abaissement de l'albuminurie, car une partie du Ca est fixée sur les albumines du sérum, mais surtout à « la rétention des phosphates dans le sang, qui est un des éléments pathogéniques de l'acidose » (Marcel Labbé).

De sorte que l'on peut simplement poser la question de l'intervention parathyroïdienne sans prétendre la résoudre. Il serait peut-être intéressant d'étudier systématiquement cette glande dans les cas d'urémie musculaire.

L'ABOLITION DES RÉFLEXES TENDINEUX.

L'aréflexie tendineuse présentée par notre malade, comme par celle de Trillat et Thiers, est d'interprétation plus délicate encore.

Elle est d'autant plus singulière qu'elle accompagne d'une façon paradoxale des symptômes évidents d'hyperexcitabilité musculaire.

Est-elle due à l'intoxication urémique, ou à l'intoxication apipolique, et peut-on parler alors, comme le

suggèrent Trillat et Thiers, de polynévrites apioliques?

Nous croyons beaucoup plus à une atteinte directe du neurome périphérique par l'*apiol du commerce*. Nos raisons sont d'ordre expérimental et clinique.

En effet, plusieurs observations de polynévrites apioliques ont été récemment décrites en Allemagne, aux Pays-Bas, en Amérique ; deux d'entre elles sont particulièrement suggestives et nous les reproduisons.

OBSERVATION I

(H. JAGDBOLD, *Deuts. Med. Woch.*, 15 avril 1930,
Über scheven polyneurite nach gabbranch von apiol)

Une femme de 30 ans absorbe, dans but abortif, d'abord 4 gr. 5 d'apiol, puis vingt jours après 3 gr. 6.

Des paralysies multiples et symétriques s'installent dix-sept jours après l'ingestion de l'apiol, touchant les membres supérieurs (mains et surtout muscles de l'éminence thénar) et les membres inférieurs (pieds et jambes), avec abolition des réflexes tendineux, atrophie musculaire marquée et troubles vaso-moteurs. Ces paralysies ont fait leur apparition après une période de latence caractéristique de dix-sept jours. Trois mois après les paralysies n'avaient pas encore rétrocedé.

Une femme de 30 ans, ayant deux enfants bien portants, utilise l'apiol depuis trois ans (9 capsules à 0,1 pendant cinq jours consécutifs), chaque fois qu'elle se croit enceinte. Elle n'a jamais présenté d'accidents auparavant.

A la fin du mois d'octobre, elle absorbe de l'apiol comme il a été dit. (D. R., 25 septembre ?)

Jusqu'au 17 novembre elle ne présenta aucun trouble, mais

à cette date elle se plaignit de douleurs dans les mollets, puis les jours suivants de faiblesse dans les deux jambes et dans les mains. En l'espace de huit à dix jours se développa une paralysie grave des jambes et des mains.

Le 20 novembre, les règles n'étant pas réapparues, elle reprend une nouvelle série d'apiol (9 capsules pendant quatre jours).

Le 30 novembre, elle est admise à l'hôpital. Elle accuse une faiblesse généralisée. Les mouvements sont impossibles sans aide. Il n'y a rien dans les urines. B.-W. négatif. Les bras sont normaux. Au niveau de la main droite, atrophie des muscles de l'éminence thénar et des interosseux. L'opposition du pouce est impossible, ainsi que la flexion des doigts. A la main gauche, même lésion, mais moins accentuée.

Extrémité inférieure : Paralysie générale de la musculature des jambes et des pieds. Hypotonie et atrophie marquée des muscles du mollet. Le réflexe rotulien est positif, mais l'achilléen est aboli. Pas de troubles de la sensibilité.

Evolution : L'avortement se produit au début de décembre. L'état général s'améliore, mais il ne s'est produit aucune régression des signes objectifs quand elle quitte l'hôpital, le 8 février 1931.

Pour l'auteur, ces paralysies seraient dues à une impureté de l'apiol ingéré sous forme de 28 à 50 % de triorthocrésol de l'acide phosphorique. Il émet cette hypothèse en se basant sur ce fait que les expériences reproduisent avec ce produit, chez les animaux, les mêmes paralysies avec période de latence.

OBSERVATION II

(K. HELLMUTH et R. GRUN. *Deutsch. Med. Woch.*,
29 avril 1932, Ein Weterer dall von polyneuritis nach
subaluter vergiftung mit apiol)

Dix à douze jours après l'absorption d'apiol, des paralysies touchent les muscles des pieds et des mains. Persistance des paralysies.

Cette observation est pour ainsi dire calquée sur la précédente.

Après une période d'incubation de dix à douze jours après la cessation de l'ingestion d'apiol, début des douleurs dans les mollets, puis paralysie des pieds et des mains.

Evolution : Ces paralysies persistent.

Cet auteur fait la même hypothèse quant à la cause de ces paralysies.

D'autre part, Van Itallie (*Bulletin de l'Acad. de Méd.*, 23 février 1932) signale que dans les Pays-Bas et en Yougo-Slavie il y a eu pour ainsi dire une épidémie d'intoxication par l'apiol, qui s'est manifestée par des polynévrites atteignant les membres supérieurs et inférieurs avec abolition des réflexes tendineux, conservation de la sensibilité, grosse atrophie musculaire d'apparition plus tardive. La réaction électrique était complètement dégénérée dans les muscles les plus atteints.

Cet auteur a remarqué la grande ressemblance des symptômes observés, à la suite de l'ingestion d'apiol, avec ceux qui ont été décrits pour la « ginger para-

lysis » et dont 15.000 personnes furent les victimes en 1930 (10 cas mortels). Ces paralysies, qui atteignent surtout les membres inférieurs et parfois les membres supérieurs, furent causées par un extrait de gingembre contenant à peu près 2 % de l'éther tri-ortho-crésylphosphorique.

Après analyse des préparations apioliques prises par les femmes aux Pays-Bas, il trouva ce même corps, c'est-à-dire le tri-ortho-crésol de l'acide phosphorique, mais dans des proportions énormes qui allaient de 28 à 50 %.

D'autre part, expérimentalement, Smith Elcove, en Amérique (*Public Health Reports*, vol. XLV, n^{os} 30 et 42), ont montré expérimentalement que cet éther peut causer, en effet, des paralysies. Van Eveld, aux Pays-Bas, est allé plus loin, il a non seulement confirmé les travaux des Américains, mais il a fait apparaître chez des animaux (lapins, chiens, singes) des symptômes de paralysies en employant les préparations d'apiol que l'on trouve dans le commerce.

L'ensemble prouve donc que l'apiol, tel qu'il est vendu au public, peut provoquer des paralysies. Mais cette toxicité paraît due surtout aux falsifications dont ce produit semble être l'objet.

Conclusions pratiques

L'apiol, corps de composition chimique complexe et non définie, n'est pas une substance bénigne, du fait semble-t-il des impuretés qu'il contient. Quant à son action abortive qui en fait faire un usage courant, elle n'existe qu'à fortes doses, par conséquent toxiques.

Nous insisterons sur les nouveaux faits cliniques dont notre thèse fait écho, et qui sont encore bien mal connus. Ils ouvrent, croyons-nous, un nouveau champ de recherches aux expérimentateurs et aux cliniciens.

En effet, si les accidents bénins de l'intoxication apiolique sont bien connus (vertige, ivresse, albuminurie, polyurie, ictère, urticaire), les accidents graves ne le sont guère.

Il importe donc d'attirer l'attention sur la possibilité de ces manifestations toxiques. Notre thèse rapporte trois cas d'hépatonéphrite aiguë mortelle.

Mais surtout, des accidents encore tout à fait inconnus sont actuellement observés : nous voulons parler de la *polynévrite apiolique*, que nous avons traitée dans un chapitre spécial.

Il serait intéressant de reprendre l'étude expérimentale de l'apiol chez les animaux afin de confirmer les travaux déjà commencés aux Pays-Bas et en Amérique. Les nombreuses observations publiées depuis deux ou trois mois en Allemagne sur la polynévrite apiolique, ouvrent un nouveau chapitre de la pathologie médicale : *La polynévrite apiolique mérite donc de prendre place dans le cadre nosographique des polynévrites toxiques.*

Notre thèse a eu pour but modeste de contribuer à éclairer certains symptômes de cet accident nerveux de l'apiol.

Conclusions

I. — L'apiol substance de nature chimique complexe, dérivant de la racine du persil, est considéré par l'ancien *Codex* comme dépourvu de toute toxicité.

En réalité, l'observation que nous rapportons montre l'effet parfois mortel de l'ingestion d'apiol utilisé comme abortif.

II. — Notre observation s'ajoute à un cas analogue récemment signalé par Trillat et Thiers, de Lyon.

Dans d'autres cas, l'intoxication tout en étant grave n'est pas mortelle. C'est ainsi que l'on observe des accidents rénaux (oligurie, anurie), hépatiques (ictère, purpura, urticaire), nerveux (ivresse, paralysies).

III. — Notre cas concerne une hépato-néphrite aiguë ayant évolué vers la mort en 21 jours; caractérisée cliniquement par un ictère avec purpura, des signes d'urémie et à l'autopsie par une dégénérescence graisseuse du foie et un rein blanc, et dont les symptômes particuliers résident dans une prédominance de troubles neuro-musculaires rappelant l'urémie à forme myoclonique.

Nous insistons sur la dissociation que nous avons observée, signes d'excitation neuro-musculaire (signe de Chvosteck, myoclonies), contrastant avec une polynévrite flasque.

IV. — La pathogénie de tels accidents paraît se rapporter à l'effet du toxique sur le rein et le foie. Quant aux signes d'hyperexcitabilité neuro-musculaire, ils ne paraissent pas en relation avec une altération de la glande parathyroïde que nous avons trouvée normale à l'autopsie, mais en relation avec les accidents urémiques.

V. — Les travaux importants et récents publiés aux Pays-Bas et en Allemagne, concernant l'action expérimentale de l'apiol sur certains animaux (lapin, chien), semblent expliquer la polynévrite d'origine toxique de notre malade.

VI. — Notre cas nous paraît donc une contribution intéressante à l'étude des intoxications par l'apiol et des polynévrites qu'elle est susceptible de provoquer.

Vu :

LE DOYEN,
BALTHAZARD.

Vu :

LE PRÉSIDENT,
CARNOT.

Vu et permis d'imprimer :

POUR LE RECTEUR DE L'ACADÉMIE DE PARIS,
S. CHARLETY.

Bibliographie

- BRISSEMONT. — *Société de Thérap.*, 27 juin 1906 ;
in Presse Méd., 30 juin 1906.
- BRENOT. — *Presse Méd.*, 10 janvier 1920 ; *La Bourgogne Méd.*, tome XKIII, n° 3, 15 août 1919.
- CHEVALIER. — *Bull. Général de Thérap.*, 1909, p. 101.
- Dictionnaire Dechambre.*
- GLATARD. — Intoxication par l'apiol. (*Journal de Méd. et Chir. pratiques*, sept. 1910.)
- GOUNELLE. — Urémie musculaire. (*Ann. de Médecine*, juillet 1930.)
- HELLMUTH (K.) et GRUN (R.). — *Dets. Med. Woch.*, 29 avril 1931 : Ein weiterer fall von polyneuritis nach subakuter vergiftung mit apiol.
- JAGDHOLD. — *Deuts. Med. Woch.*, 15 avril 1930 : Über scheinbare polyneuritis nach gebrauch von apiol.
- KOBERT. — *Lehrbuch der Intoxikationen*, 1906, p. 527.
- LABBÉ (Marcel). — Calcémie dans les néphrites. (*S. M. H.*, 29 juillet 1927.)

- LAEDERICH, MAMOU et ARAGER (Mme). — Intoxication mortelle par l'apiol. (*S. M. H.*, 12 mai 1932.)
- LABORDE. — Cité par Saint-Pau.
- LAUMONIER. — Diarrhée et hématurie. (*Bull. Gén. de Thérap.*, 1909, t. 158, p. 103.)
- LEWIN. — *Traité de Toxicologie*.
- LUTZ et OUDIN. — Physiologie des principes constituants du persil. (*S. M. H.*, 29 juillet 1927 ; *Bull. Soc. Pharm.*, XVI, 73.)
- MANQUAT. — *Traité de Thérapeutique*, 1913, tome III.
- MERKLEN, FONCIN et ADNOT. — Cités par Gounelle.
- MERKLEN, OBERLING et GOUNELLE. — Urémie musculaire et sclérose amyloïde. (*S. M. H.*, 1^{er} juillet 1927.)
- PIC et BONNAMOURT.
- PATEIN, BRISSEMONT et CHEVALIER. — Rapport sur l'apiol. (*Soc. Thérap.*, 22 décembre 1909.)
- POUCHET. — *Précis de Pharmacologie*, p. 459.
- RICHAUD. — *Précis de Thérapeutique et Pharmacologie*.
- ROGER et CHAIX. — Urémie myoclonique. (*Presse Méd.*, 11 juin 1921.)
- SMITH ELCOVE. — *Public Health Report*, vol. XLV, n^{os} 30 et 42.
- SAINT-PAU. — Intoxication mortelle par l'apiol. (*Thèse*, Lyon, 1931.)
- TRILLAT, THIERS et MICHON. — Intoxication mortelle par l'apiol. (*Annales de Méd.*, juillet 1931.)

VAN ITALIE. — Paralysie causée par l'éther tri-ortho-crésylphosphorique. (*Bull. de l'Ac. de Méd.*, 23 février 1932.)

VAN EVELD. — Cité par Van Itallie.

TABLE DES MATIERES

<i>Introduction</i>	III
<i>Première partie :</i>	
<i>Chapitre premier.</i> — A. Origine et composition de l'Apiol	13
B. Propriétés physiques et chimiques	15
C. Toxicité	16
<i>Chapitre II.</i> — Propriétés pharmacodynamique et thérapeutique	19
<i>Chapitre III.</i> — Accidents bénins dus à l'Apiol.....	23
<i>Deuxième partie.</i> — Accidents graves ou mortels causés par l'Apiol	29
<i>Discussion</i>	42
<i>Conclusions pratiques</i>	50
<i>Conclusions</i>	53
<i>Bibliographie</i>	55



BOSC FRÈRES, M. & L. RIOU

00 00 **IMPRIMEURS - ÉDITEURS** 00 00

00 00 **42, QUAI GAILLETON, 42** 00

00 00 00 00 **LYON** 00 00 00 00



